UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

(PARIS V)

N° 101

FACULTÉ DE MÉDECINE

PARIS - OUEST

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard OLLIER

Né le 10 Septembre 1947, à SURESNES (92)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

A PROPOS D'UN CAS D'ARGYRIE

Président : Mr J. MIGNOT, Professeur agrégé.

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

(PARIS V)

FACULTÉ DE MÉDECINE

PARIS - OUEST

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard OLLIER

Né le 10 Septembre 1947, à SURESNES (92)

Présentée et soutenue publiquement le *19*

A PROPOS D'UN CAS D'ARGYRIE

Président : Mr J. MIGNOT, Professeur agrégé.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Dr GALMICHE

qui a bien voulu me
suggérer le sujet de
cette thèse,

A Monsieur le Professeur agrégé MIGNOT

qui en a accepté
la présidence,

A CYRIL

dont la vitalité croissante
a agrémenté ces dernières
années d'études

A tous ceux pour
qui l'accomplissement
de ce travail résonne
d'une signification particulière.

Que tous ceux qui ont, peu ou prou, participé à l'élaboration de cette thèse trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance :

en particulier Mademoiselle FANNIERE dont la gentillesse et la virtuosité se sont alliées pour mener à bien cette tâche,

à Monsieur GAYRAUD Rémi, auteur,
après une lecture sévère, de conseils précieux.

Madame L..... Gabrielle, née le 2 Janvier 1893, présente une riche pathologie ("musée pathologique" note-t-on sur l'un de ses dossiers) et la feuille réservée aux antécédents est abondamment remplie lors de sa première hospitalisation dans le service, le 17 Janvier 1962 (69 ans) :

- 1944 : un an après sa ménopause, pancréatite aiguë : opérée

- 1957 : Surrénalectomie gauche pour hypertension artérielle (28 de maximum) à DIJON.

- 1959 : Cure d'éventration

Auxquelles s'ajouteront en Février 1962 une poussée hypertensive à 27 de maximum et en 1966 une double phlébite.

Elle souffre en outre, depuis 1963 d'une polyarthrite pour laquelle tous les anti-inflammatoires, excepté les corticoïdes, ont été essayés.

A cette date (Janvier 1962), il semble que la malade ait été admise dans le service plus pour résoudre un problème social (souligné par le médecin traitant) que pour s'occuper d'une lésion organique.

L'examen est strictement normal; aucune mention n'est faite quant à une éventuelle coloration anormale des téguments.

De Janvier 1962 à Juillet 1971, Madame ..... Gabrielle sera hospitalisée 6 fois :

Soit pour des douleurs abdominales ou épigastriques, vagues et atypiques, traitées par les antidépresseurs,

soit pour une multitude de troubles subjectifs, au premier rang desquels, une asthénie constante,

une fois pour un syndrome hémiparétique gauche régressif,

a chaque fois, les bilans biologiques étaient quasiment normaux.

Et puis, le 25 Juillet 1971, à l'occasion de la sixième hospitalisation dans le service (asthénie et douleurs diffuses) il est, pour la première fois, fait mention du "faciès particulier" de la malade :

"teinte grisâtre prédominant au niveau du front, du nez, des tempes, et de la lèvre supérieure, épargnant les mains et autres parties du corps ainsi que les muqueuses". (photo n°1).

A l'interrogatoire, il semble que ce "teint cendré" soit apparu depuis 1 mois sans pour autant inquiéter la malade.

On demande les examens complémentaires suivants :

- une recherche de méthémoglobinémie : négative (O, O5 g %)

- le dosage des gaz du sang : normal (CO_2 tot : 28 mEq
pH : 7,40
pCO_2 : 45 mmHg
HbO_2 : 97 %)

- recherche d'une insuffisance surrénale :

mais taux normaux des 17 cétocorticostéroïdes
et 17 hydroxycorticostéroïdes
de la cortisolémie.

Les nombreux autres examens complémentaires seront compatibles avec une discrète insuffisance rénale probablement secondaire au problème hypertensif.

Le 7 Janvier 1973, Madame L..... Gabrielle est hospitalisée pour la septième fois :

Le "teint pâle, cendré" est noté une nouvelle fois : "teint cendré bleuâtre atteignant uniquement le visage", prédominant au niveau du front, de la racine du nez et sur la lèvre supérieure.

"Pas de cyanose" est-il mentionné.

Le diagnostic sera le fait de l'interrotagoire :

Il semble (nous ne pouvons être formels, la mémoire de la malade présentant des lacunes) que depuis 4 ans, c'est-à-dire depuis 1969, date à laquelle une hernie hiatale aurait été découverte, la malade ingérait quotidiennement trois cuillérées à café d'une solution normale d'argent colloïdal (environ 12 g d'argent par an).

Il aura fallu un temps de latence de 2 années avant qu'apparaisse la coloration (environ 24 g).

La confirmation de l'intoxication sera apportée :

- par l'étude histologique et ultrastructurale :

l'épiderme est de morphologie strictement normale. C'est dans le derme sous-jacent que l'on observe quelques petits grains noirs situés soit dans le tissu interstitiel, soit dans la paroi des vaisseaux ou à leur contact immédiat. En outre, on observe également de petits grains noirs au niveau des cellules des glandes sudoripares. Il n'est pas observé d'autres modifications dermiques.

En somme, cette surcharge se traduisant par des grains noirs siégeant à la fois dans le tissu interstitiel et dans les glandes sudoripares (photo n°2) est du type de celle que l'on observe au cours des grandes argyries.

L'étude ultrastructurale confirme la présence de grains très contrastés siégeant dans de nombreux territoires avec une intensité variable. C'est au niveau des basales des glandes sudoripares et des vaisseaux qu'il existe des grains ronds ou ovalaires, on peut également les rencontrer dans les fibroblastes et les cellules endothéliales (photo n°3).

- par les dosages d'argent pratiqués sur la peau et les cheveux :

cheveux : 1,3 . 10^{-4} g/100 g.

peau : 5,25 . 10^{-6} g/prise d'essai (environ 1g de peau).

A titre indicatif, les taux considérés comme normaux par ROTHMAN S. sont :

peau : jusqu'à 4,5 . 10^{-8} g/100 g de tissu sec.

ongle : jusqu'à 6,5 . 10^{-7} g/100 g de tissu sec.

cheveux : jusqu'à 4,5 . 10^{-6} g/100 g de tissu sec.

"De toutes façons, conclut Madame BUNEAUX F. qui effectua ces dosages par spectrophotométrie d'absorption atomique, méthode extrêment sensible dont nous préciserons les modalités ultérieurement, les taux d'argent retrouvés chez Madame L..... Gabrielle confirment bien le diagnostic d'argyrisme".

- le taux d'argent dans le sang était de 10 mcg/l et de 15 mcg/l dans les urines, soit 7,5 mcg/24 h; c'est-à-dire assez faible "mais cela n'est pas surprenant compte tenu de la toxicité de ce métal qui se fixe dans les tissus sub-épithéliaux de la peau". (BUNEAUX F.)

L'intoxication de Madame L..... Gabrielle cessa au cours de cette hospitalisation; compte tenu de l'âge (80 ans) et du peu d'efficacité des thérapeutiques, aucun traitement ne fut tenté. (La malade ne s'intéressait aucunement à sa coloration).

A l'occasion de trois autres hospitalisations (Décembre 73, Juillet-Août 74 et Mars 75) on put constater la persistance de l'atteincutanée :

"teint cendré, prédominant au front"

"grisaille du visage".

Précisons pour conclure qu'à l'heure actuelle Madame L..... Gabrielle est toujours en vie, se plaint toujours de mille maux différents, consulte périodiquement dans le service et porte sur son visage la trace indélébile de sa thérapeutique gastroprotectrice.

x

x x

Il semble que les sels d'argent aient été employés, dans un but curatif, dès l'antiquité puis durant tout le Moyen-Age.

Au XVIIe siècle, on rapporte le grand succès remporté par un aumônier militaire à la cour de la Reine Christine de SUEDE après avoir été transformé en "nègre" par des pilules de nitrate d'argent.

A cette époque, chorée, épilepsie et démence étaient justiciables de cette thérapeutique.

C'est en 1791 que FOURCROY, médecin légiste français, fait pour la première fois référence à l'argyrie à propos d'un patient dont la peau, d'abord grise, était devenue noire lors d'un traitement par l'argent.

Jusqu'à la fin du XIXé siècle, le nombre des cas va en augmentant permettant d'abord à CHARCOT, puis à POTTER (1892) d'en décrire les symptômes.

Ultérieurement la fréquence de l'argyrisme ira en diminuant l'argent n'étant plus réservé qu'aux traitements du Tabès et de l'ulcère gastrique.

x

x x

"Lésion cutanée se manifestant par une coloration anormale des téguments qui deviennent adoirsés ou brunâtres avec des reflets bleu métallique; coloration plus marquée sur les parties exposées à la lumière, existant sur les muqueuses et liée à l'imprégnation de la peau par de l'argent métallique" telle est la définition de l'Argyrie donnée par GARNIER et DELAMARE.

L'étude en a été faite par RIGOLLET D. dans sa thèse soutenue à PARIS en 1948 et par DUPERRAT B. dans "les annales de dermatologie" en 1951.

Il est admis que, plus que la dose ingérée, extrêmement variable, ou la nature du sel employé, c'est l'usage prolongé d'un quelconque traitement à base d'argent qui est responsable de l'intoxication (DEGOS (206).

INTOXICATIONS AIGUES PAR L'ARGENT

La mauvaise saveur des composés à base d'argent explique la rareté des tentatives d'autolyse; les accidents en sont beaucoup plus souvent responsables, notamment chez les enfants, tel le cas rapporté par BUNEAUX F. et FABIANI P. (180) d'un enfant de 17 mois suspect d'avoir avalé des morceaux de crayon au nitrate d'argent; la précocité du lavage gastrique permit d'éviter toute manifestation clinique (des dosages d'argent pratiqués sur le liquide de lavage gastrique et les urines confirmèrent l'intoxication).

Ailleurs l'évolution n'est pas aussi favorable : la causticité des sels est responsable d'irritation intense des muqueuses buccale, oesophagienne, gastrique provoquant douleurs, vomissements abondants dans lesquels la présence de flocons blanchâtres de chlorure d'argent, noircissant à l'air, est tout à fait caractéristique.

Les muqueuses noircissent et des selles noires sont émises dans les heures qui suivent.

L'aggravation - altération de l'état général, collapsus, coma et mort - ou la guérison, plus fréquente, avec parfois pigmentation résiduelle sont directement fonction de la dose ingérée.

Un tout autre type "d'intoxication" par l'argent a été décrit par CRIEP (74) à propos d'un cas d'allergie à "l'ARGYROL" : crises d'asthmes sévères déclenchées par des applications nasales ou des pulvérisations pharyngées. Les tests cutanés étaient positifs.

Infiniment plus fréquentes sont :

LES INTOXICATIONS CHRONIQUES

dont l'étiologie, le plus souvent thérapeutique (nous y reviendrons) peut également être professionnelle :

- photographes
- miroitiers
- radio-électriciens
- orfèvres et bijoutiers victimes de véritables tatouages au bras
- fabricants de produits pharmaceutiques
- fabricants de pétards.

L'ARGYRIE LOCALISEE

est avant tout secondaire aux traitements locaux.

ROYER J. (159) rapporte le cas d'une femme de 68 ans dont la teinte brune noirâtre de l'oeil gauche touchait le globe et la conjonctive; à la lampe à fente, une pigmentation pointillée prédominant autour des vaisseaux, allant jusqu'au limbe et jusqu'au bord palpébral sans le dépasser; la face postérieure de la cornée était le siège d'une argenture brillante prédominant à la périphérie. L'iris était normal.

Pendant au moins dix ans la malade avait journellement instillé deux gouttes "d'ARGYROL" collyre pour un ectropion secondaire à une paralysie faciale.

KIRCHOFF D.A. (182) cite le cas d'un homme de 22 ans qui présentait une lésion gris bleu, non indurée, au niveau de la gencive inférieure, en regard d'une dent dont le canal avait été obturé par un amalgame d'argent.

Enfin BRETON J. (183) relate le cas curieux et unique de cet homme de 41 ans frappé par la foudre alors qu'il travaillait sur son tracteur et qui présentait depuis une "cicatrice bleuâtre entourant la base du cou... ni perceptible ni douloureuse" témoin de la chaîne en argent qu'il portait au moment de l'accident.

L'ARGYRIE GENERALISEE

"Son caractère pathogène, malgré la diffusion des dépôts d'argent n'est cependant pas nettement établi" (LAMY P.); affection bénigne pour PLAYOUST, elle s'apparente plus à une disgrâce esthétique qu'à une véritable intoxication (DARNAUD).

L'étiologie en est fréquemment thérapeutique; de la longue liste donnée par BECU-DANIEL A. dans sa thèse soutenue à PARIS en 1967, on ne retrouve plus, dans le dictionnaire VIDAL 1974, que les spécialités suivantes :

- "NEO-COLLARGOL" : argent sous forme colloïdale

  Présentation : soluté buvable fort dosé à 3% pour gastrite, gastro-duodénite... pour lequel il est recommandé de ne le prendre que 10 jours par mois
  - soluté buvable faible (0,20%)
  - pommade à 10% pour les brûlures
  - suppositoires pour hémorroïdes, fissures anales, rectites.

- "COLLARGENT" : aéro-collutoire.

Il est précisé de "ne pas utiliser en cure continue ou de longue durée et chez l'enfant de moins de 2 ans".

- "COLLOGENE D'ARGENT FORT" : sels d'argent, bactéricide

  Présenté sous forme de dragées.
  Le risque d'Argyrie y est mentionné.

- "ARGYBIL" : vitellinate d'argent vendu comme antiseptique rhinopharyngé.

- "ARGYROPHEDRINE" : vitellinate d'argent également présenté soit sous forme de pulvérisateur
  soit en gouttes nasales dosées à O,5%, 1% et 3%.

- "ARGINCOLOR" : gouttes nasales contenant un nucléinate d'argen dosé à O,O1% d'argent.

L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR L'ARGENT SE CARACTERISE AVANT TOUT PAR LA COLORATION DES TEGUMENTS QUI IMPOSE D'EMBLEE L DIAGNOSTIC.

Teinte caractéristique, gris acier ou ardoisée, à reflets métalliques (RAMON), elle a été définie d'innombrables façons :

Métallique (un cas cité par BRETON J. (183) était surnommé "tête d'acier"), d'étain, les malades sont souvent dits "passés à la mine de plomb" ou comparés à "des cadavres soudain rendus à la vie"; mais encore : bleutée, salée, miroitante, violacée, poussiéreuse, "gorge de pigeon"...

Elle "débute à la cornée, s'étend aux parties découvertes et aux plis où elle reste prédominante (visage, cou, main) et finit par recouvrir tout le corps, entraînant un dommage esthétique définitif" (DEGOS).

La lunule des ongles présente une couleur bleutée. Les muqueuses sont atteintes plus tardivement : les lèvres prennent un aspect grisâtre ou violet brun, parfois cyanique, des tâches noires, ardoisées apparaissent sur la muqueuse buccale.

Le liseré gingival bleu-foncé, décrit par CHARCOT est exceptionnel.

A cette coloration peuvent s'ajouter différents symptômes, en fait bien rares, composant le tableau de l'Argyrisme, "ensemble des phénomène toxiques provoqués par l'emploi des sels d'argent" (GARNIER et DELAMARE

- Dyspnée
- Palpitation
- Hydropysie
- Certains auteurs rapportent des troubles digestifs : diarrhée, vomissements.
- Erythème passager
- Albuminurie, à propos de laquelle il nous faut citer ce cas de syndrôme néphrotique apparu au cours d'une Argyrie généralisée rapportée par ZECH P. (196).

Le plus souvent le reste de l'examen clinique est strictement normal.

DIAGNOSTIQUE TOXICOLOGIQUE

Le dépôt cutané d'argent est mis qualitativement en évidence par l'EPREUVE D'EXTINCTION LOCALE :

Injection intradermique de O,5 cc d'une solution de lugol à 1% (responsable de la formation d'un iodure d'argent soluble dans un excès de réactif) puis, 4 heures après, injection d'une quantité équivalente d'une solution d'hyposulfite de sodium à 10% (pour éviter une photo-réduction seconde, par formation d'un hyposulfite double d'argent et de sodium).

En cas d'Argyrie, on constate le lendemain l'apparition d'une plage décolorée.

Cetest, pratiqué chez notre malade, fut positif.

Mais les méthodes SPECTOGRAPHIQUES apportent des renseignements de valeur supérieure puisque c'est qualitativement et quantitativement que l'intoxication par l'argent peut être prouvée.

GAUL et STAUD (38), sur 2O biopsies d'enfants, démontrent que l'argent est un constituant normal du derme et du tissu conjonctif à un taux de O,OOO OOO75 g d'argent pour O,O25 g de peau.

La méthode employée est la comparaison de l'absorption lumineuse par le matériel à analyser avec celle de solutions standard de sels d'argent, à l'aide du microphotomètre de MOLL réglé à 3.28O A° de longueur d'onde (correspondant à la raie d'absorption de l'argent).

BUNEAUX F. et FABIANI P. (180) emploient une technique dite SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE utilisant le principe suivant :

Sous l'influence de chocs thermiques, des atomes sont excités et le retour à l'état fondamental s'accompagne d'un rayonnement électromagnétique caractéristique de l'élément à doser et qui peut être à son tour absorbé par les atomes de ce même élément.

Les échantillons à doser sont pulvérisés dans une flamme de haute température (air - acétylène); le rayonnement électromagnétique émis est absorbé par les atomes produits par une lampe.

Ce que l'on mesure c'est la diminution d'intensité des raies de résonnance.

L'ion argent est complexé sous forme de diéthyl-dithiocarbamate à pH 2,8; le complexe est extrait par la méthyl-isobutylcétone et la phase organique analysée.

Un échantillon d'urine est additionné d'une surcharge connue d'argent et traité de la même façon.

L'étalonnage de l'appareil (Spectrophotomètre JOBIN et YVON réglé à 3.280 A° de longueur d'onde) est réalisé à partir de solutions standards contenant 10 mcg/l, 50 mcg/l et 100 mcg/l de nitrate d'argent.

Pratiquement, les urines de 24 heures sont recueillies sur de l'acide acétique pur pour éviter la précipitation des phosphates.

Le sang est recueilli sur héparine : 20 ml de sang total sont additionnés de 4 ml d'une solution saturée de nitrate de magnésium, évaporés à sec puis incinérés jusqu'à l'obtention de cendre blanche. Le résidu est dissous dans 3 ml d'acide nitrique, ajusté à 30 ml avec de l'eau distillée puis soumis au même traitement que les urines.

La biopsie cutanée doit fournir environ 1 g d'extrait sec après séjour à l'étuve à 100°; après incinération, le résidu est traité comme l'incinérat de sang.

L'éventuel liquide de lavage gastrique est traité directement comme l'urine, sans minéralisation.

Les différentes solutions sont placées dans le spectrophotomètre, la hauteur du pic d'absorption obtenue est parallèle à la concentration en argent.

Les auteurs étudient ensuite 4 cas d'intoxication :

- l'élimination quotidienne urinaire varie de 7 mcg à 50 mcg dans le cas de cette intoxication aigüe d'un enfant de 17 mois.
- un taux sanguin est à 15 mcg/l; un autre à 300 mcg/l.

Rappelons que pour notre malade, le dosage sanguin était à 10 mcg/l et urinaire à 7,5 mcg/24 h., taux certes faibles mais compatibles, l'argent se fixant sur les tissus.

Quant à la peau, les ongles et les cheveux, ROTHMAN S. (107) admet comme chiffres normaux d'argent les résultats suivants :

Jusqu'à $4,5 . 10^{-8}$ g pour 100 g de tissu sec

$6,5 . 10^{-7}$ g " " " "

$4,5 . 10^{-6}$ g " " " "

DEGUSHI M. (205) fait appel à la thiotheoxytrifluoroacétone pour extraire l'argent; l'absoprtion maximum se fait pour une longueur d'onde de 420 nanomètres.

Si la majorité des ions métalliques interfèrent dans les mesures, la plupart d'entre eux, exception faite de l'or, du mercure, du soufre et du cyanure, sont complexés par l'EDTA calcique.

HISTOLOGIE

Manroscopiquement, l'argent est retrouvé dans l'organisme entier.

Pour l'étude microscopique, SARASA J. L. (194) fait séjourner le fragment biopsié 24 h. dans du formol à 15% à pH 5, 7 avant de l'inclure dans la paraffine. La coloration est faite au Lugol et l'étude en lumière polarisée sur fond noir.

D'autres auteurs colorent les coupes à l'hématoxyline - éosine (BRETON J.) ou légèrement au bleu de méthylène.

Au niveau de la PEAU qui est le tissu le plus touché, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer l'intégrité de l'épiderme vierge de tout dépôt d'argent.

Celui-çi se localise au niveau du derme, soulignant d'une ligne brunâtre la jonction dermo-épidermique; cette même ligne délimite également les glandes sudoripares et sébacées.

Ces particules d'argent se présentent sous forme de petits grains noirâtres, d'un diamètre inférieur à un demi micron (BRETON J.) se localisant de façon privilégiée le long de la vitrée des canaux excréteurs des glandes sudoripares, dans le conjonctif entourant les glandes sébacée et sous épidermique, ainsi que dans la couche corticale des follicules pilo-sébacés et dans l'adventice des petits vaisseaux.

Leur localisation intra ou extra cellulaire ne fait pas encore l'unanimité :

- BRETON J. (183) situe les granulations en dehors des cellules tant en microscopie optique qu'électronique.
- HILL et MONTGOMERY (66) les considèrent comme intra cellulaires ainsi que SARASA qui parle de localisation fibro-blastique.

Les dépôts métalliques sont présents également dans les régions apparemment non pigmentées (parties couvertes); cette coloration ne semble pas être l'effet unique du dépôt argentique mais secondaire à une stimulation de la mélanogenese - relachement de l'inhibition de la tyrosine (BUCKLEY W.R. (138) - responsable d'une surcharge en mélanine de la couche basale avec quelques mélanophores chargés de pigments dans le derme superficiel (DEGOS).

La plupart des auteurs nient toute réaction inflammatoire secondaire au dépôt.

En ce qui concerne le REIN, d'après LOEPER, les granulations métalliques sont peu abondantes au niveau de l'endothélium capillaire et du tissu interstitiel et inexistantes autour des segments intermédiaires et des tubes contournés.

Par contre, la zone pyramidale est siège de "manchons" d'argent entourant les tubes de Henle et de Bellini, au contact des cellules épithéliales, celles-ci étant intactes.

ZECH P. (196) à propos d'un cas d'Argyrie avec syndrome néphrotique découvre une histologie rénale "particulière et différente des données habituelles". Ce sont les glomérules, habituellement intacts dans les Argyries qui sont porteurs des lésions les plus intéressantes : ils apparaissent noirâtres ou teintés de bistre par des dépôts situés dans le mésangium et soulignant les membranes basales.

"A un grossissement plus important, ce sont de fines granulations noires ou brunes, strictement localisées sur le trajet des membranes basales des anses capillaires glomérulaires et dans la substance mésangiale d'une part, et dans le cytoplasme des cellules endothéliales et des cellules mésangiales d'autre part".

Il n'y a pas de granulation visible au-delà de la membrane basale, ni dans le cytoplasme des cellules épithéliales, ni dans l'espace urinaire ou le long du feuillet interne de la capsule.

Au niveau du pôle vasculaire le territoire des granulations est moins net, mais il ne s'étend pas au-delà du collet capsulaire. L'appareil justa-glomérulaire, la paroi des artères efférentes, les tubes sont indemnes et aucune infiltration argentique n'est visible dans la vitrée.

Dans le FOIE, DARNAUD, LAMY retrouvent par biopsie de fines granulations argentiques, noirâtres dans les cellules de KUPFER, et dans les espaces portes du foie, au pourtour des vaisseaux, mais n'obstruant pas ceux-çi.

Au niveau de la RATE, les granulations sont retrouvées dans la paroi des sinus veineux (MARANON et LANGERON).

Dans les MUQUEUSES, l'argent est présent avec les mêmes caractéristiques histologiques.

Au niveau de l'OEIL, siège fréquent d'Argyrose localisée, KOBY et BABRIELIDES ont montré que l'épithélium est peu imprégné de pigment, lequel se dispose de façon assez irrégulière surtout le long des vaisseaux et à leur niveau.

La pigmentation est dûe à des petits grains plus ou moins fins, groupés en placards et répartis immédiatement sous le plan épithélial donnant un aspect de "rivières blanches sur fond noir" (DEJEAN) au faible grossissement.

A l'examen biomicroscopique en "coupes optiques", c'est la couche adénoïde, riche en fibres élastiques qui se colore le plus.

Les MUSCLES (en particulier utérins où GELLHORN (52) retrouve des granulations soulignant fibres élastiques, glandes utérines et parois veineuses sur des pièces d'hystérectomie), les NERFS, les URETERES, les BRONCHES, les TESTICULES sont également atteints par cette précipitation pluriviscérale que précisent les travaux de MARANON (1923), ceux de LANGERON et PLAYOUST (1923), de GETTLER RHOADS, WEISS (1927) après autopsie de "l'homme bleu" du cirque Barnum.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

BRETON J. technique le fragment cutané biopsié de la façon suivante :

- fixation première à la glutaraldéhyde
- post-fixation au tétroxyde d'osmium
- inclusion en araldite
- coupes fines contrastées à l'uranyl et au plomb.

Il y retrouve des grains extrêmement denses d'un demi micron de diamètre, à contours irréguliers, finement polycycliques, de situation extra cellulaire, exclusivement dans la substance fondamentale élastique sous épidermique, absent dans les trousseaux collagènes.

Il note cependant qu'exceptionnellement de petits amas denses dans les lysosomes d'hystiocytes pourraient être également de nature métallique.

L'absence de glandes sébasées ou sudoripares sur le fragment examiné n'a pas permis d'en étudier l'ultra structure.

Les constatations de MEHTA (145) confirment la microscopie optique :

- intégrité de l'épithélium
- affinité pour les fibres élastiques
- sans réaction pathologique du tissu si l'on excepte l'augmentation de la mélanogenèse.
- par contre les granulations sont vues intracellulaires, dans le cytoplasme.

C'est également l'avis de BUCKLEY W.R. (142) qui associe à la microscopie électronique des méthodes de solubilisation des sels d'argent :

A l'exception de rares images très denses notées dans les cellules de la membrane basale de l'épiderme, les images prédominent nettement au niveau de la jonction dermo-épidermique et dans le derme adjacent, le long des fibres de collagène.

Rares en extracellulaires, elles sont très concentrées intracellulairement, groupées autour des mitochondries, d'une taille allant de 200 à 400 A°, avec une moyenne à 300 A° (exceptionnellement 25 A°). A partir de ces mensurations BUCKLEY en calcule la masse :

- $6 . 10^{-20}$ g pour 25 A°
- $3,07 . 10^{-17}$ g pour 200 A°
- $1,05 . 10^{-16}$ g pour 300 A°
- $2,45 . 10^{-16}$ g pour 400 A°

Classiquement la nature du sel d'argent précipité est le sulfate mais cette hypothèse est réfutée par les techniques de solubilisation employées par BUCKLEY (traitement avec F5); il ne semble pas non plus s'agir d'un chlorure, iodure, bromure, oxyde, phosphate ou carbonate tous solubilisés par les solvants employés, ni d'un ion métallique mais probablement d'un sulfure d'argent.

Enfin PROSE R.H. (147) étudiant un sujet atteint d'Argyrie généralisée et mort d'un myélome multiple, retrouve les dépôts d'argent sous forme de granulations arrondies de 10 à 1.000 m. microns au niveau de la membrane basale des glandes sudoripares, disposées en anneaux concentriques. PROSE pense que les sels solubles se combinent avec des éléments de la membrane pour former des sels insolubles, phénomène identique à celui obtenu quand expérimentalement et au travers de gélatine on fait réagir ensembles nitrate d'argent et bichromate de sodium.

Le REIN a également été étudié en microscopie électronique. VAN BREEMAN (148) localise les précipitations métalliques au niveau des membranes basales, sous forme de grains de 2 à 200 m.microns de diamètres, combinés à un sulfure.

DEMPSEY et WISLOCKI (149) constatent que les dépôts maximum se trouvent au niveau de la membrane basale glomérulaire et au niveau des péricytes, rarement dans la membrane de la capsule de BOWMANN ou dans les cellules endothéliales.

Ils sont en nombre modéré dans les tubes proximaux, localisés dans la membrane basale et les métochondries (qui augmentent de volume), rares dans les tubes distaux où les mitochondries sont intactes.

Quelques dépôts sont présents dans certains macrophages, le stroma péritubulaire et dans les membranes basales des capillaires intertubulaires (non dans leur endothélium).

ZECH P. (196) retrouve à l'examen de deux glomérules des grains de 2.000 à 5.000 A°, à contours réguliers bosselés, très denses, noir très sombre, entourés d'un halo plus clair. Certains sont accompagnés d'une traînée de grains de même nature mais beaucoup plus fins (artefact dû au microtome ?).

Les dépôts sont situés dans le cytoplasme endothélial au contact de la membrane basale, dans laquelle ils paraissent quelquefois incrustés, et dans la substance mésangiale ou à son contact.

La membrane basale est quelquefois un peu épaissie, les cellules épithéliales présentent une fusion des pieds des podocytes et parfois quelques dépôts beaucoup plus petits au sein de leur cytoplasme, à distance de la basale.

Les particules métalliques sont également retrouvées dans les cellules endothéliales des parois vasculaires et dans presque tous les organes :

- PANCREAS : dans les membranes basales entourant l'endothélium des petites artérioles, capillaires et canaux interlobaires, également dans quelques macrophages du tissu conjonctif et au pôle apical, proche du noyau, des cellules acineuses.

- FOIE : granulations enclavées dans les cellules de KUPFER.

- THYROIDE : dans la membrane basale des vésicules et dans les cellules de l'endothélium capillaire, ainsi que dans certains macrophages.

- Au niveau de la CONJONCTIVE, dans le cas d'Argyrose oculaire, HANNA C. (203) trouve des dépôts intracellulaires, de structure cristalline; par contre, contrairement aux articles précédents, les cellules basales épithéliales sont indemnes.

- Au niveau de la CORNEE, la localisation se fait uniquement dans la membrane de DESCEMET (membrane tapissant l'endothélium cornéen), sous forme de grains "gris sale".

L'importance des dépôts semble fonction de la durée d'application.

En terminant, il nous faut évoquer l'intérêt certain de nouvelles méthodes physiques d'identification :

- Diffraction électronique au microscope électronique qui renseigne sur la forme microcristalline et la périodicité des corps à poids atomique élevé.

- De la microsonde électronique employée par DUPREZ (207) ou mieux encore de la microsonde de CASTAING (208) ou microsonde à balayage qui, à l'aide d'un pinceau très fin d'électons, permet de balayer l'ensemble d'une préparation provoquant un rayonnement X ne dépendant que du numéro atomique de l'élément responsable d'une véritable cartographie.

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'INTOXICATION CHRONIQUE

Le mode d'administration de l'argent ne semble pas avoir de l'importance puisqu'aussi bien la voie orale que les voies urétrales parentérale, transcutanée (shampooing) peuvent être responsables de l'intoxication (SARASA).

La dose est extrêmement variable :

10 à 424 g dans la littérature,
avec un risque certain à partir de 8 à 10 g pour LAMY,
2 à 30 g pour COZETTE P. (151),
2 g pour DEGOS.

La durée d'intoxication également :

5 à 20 ans (LAMY)
18 mois à 2 ans (PLAYOUST)
4 ans (DARNAUD)
25 ans (MONTE)

L'âge, le sexe n'interviennent pas.

On parle d'une "certaine réceptivité individuelle" (DEGOS), peut-être reflet de la vitesse du métabolisme et de l'élimination de l'argent ingéré.

L'argent est éliminé par la bile (PLAYOUST), les urines, les selles, la salive (PROSE), un dixième de la dose totale se fixant dans l'organisme (LANGERON).

Pour PROSE, l'importance des dépôts d'argent et leur diffusion dépend de la quantité d'argent ingéré, de la durée de l'ingestion, des modalités variables de l'excrétion.

Devenir de l'argent dans l'organisme

Pour ZINZ, l'argent absorbé est fixé sur les hématies, leucocytes, transporté jusqu'aux cellules endothéliales hépatiques, puis éliminé par la bile dans les feces; une infime partie serait réabsorbée.

Chimiquement le nitrate d'argent serait transformé en chlorure dans l'estomac puis en argent métallique se déposant sous cette forme dans les tissus.

Pour JANSION, l'argent formerait des halogènes avec le fluor, chlore, brome et iode, l'exposition au soleil étant alors responsable d'une transformation photochimique en métal réduit, origine de la coloration.

A ce sujet, HAUT J. (187) relate le cas d'une malade qui pendant dix ans prit de l'argent colloïdal sans qu'apparaissent ni troubles cutanés, ni prémisses d'évolution péjorative; puis un jour, après exposition au soleil, apparition brutale de la coloration; les auteurs s'interrogent pour savoir s'il s'agit uniquement d'un problème de concentration du dépôt argentique dermique ou si il y a également une modification de la formule chimique du sel d'argent le rendant plus particulièrement photosensible ?

C'est également l'hypothèse de GETTLER, RHOADS, WEISS et FROMENT qui évoquent la possibilité du dépôt d'un composé organique (albuminate ?) dans les tissus qui précipiterait, sous l'action de la lumière, en grains bruns, microscopiques.

DEROBERT L. ("intoxications et maladies professionnelles" éditions médicales FLAMMARION) pense que l'argent fixé sur les protéines se transformerait en sulfure insoluble précipitant sous l'influence lumineuse dans les tissus, en particulier tégumentaires.

Rappelons ici le rôle favorisant des dépôts argentiques sur la mélanogenèse qui, associée à l'action photosensibilisante précédente, peut expliquer l'atteinte colorée préférentielle des parties découvertes.

Bien que présente dans à peu près tous les organes de l'économie cette précipitation semble se faire uniquement dans les tissus conjonctifs et réticuloendothéliaux, respectant les cellules nobles et ne paraissant pas engendrer de sclérose réactionnelle.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'argyrie ne pose, en général, aucun problème diagnostic, sauf en cas de coloration atypique; c'est alors que peuvent être discutés :

- Une CYANOSE :

LLOYD L. (209) rapporte le cas d'un homme de 69 ans qui, en plus d'instillations répétées, six fois par jour, de gouttes nasales à base d'argent, pendant neuf années consécutives, souffrait d'angine de poitrine, avec dyspnée, ce qui l'amena dans un service de cardiologie (où l'erreur fut redressée).

LEVINE et SMITH (210) relèvent, quant à eux, 5 cas de confusion.

Signalons que la pression fait disparaître la coloration due à la cyanose, pas celle de l'argyrie.

Parmi les différentes étiologies de cyanoses citons les METHEMOGLOBINEMIES (diagnostic évoqué pour notre malade), les CARDIOPATHIES CONGENITALES CYANOGENES quand l'Argyrie atteint l'enfant.

- l'HEMOCHROMATOSE :

La sidérémie permet en général de redresser le diagnostic, sinon l'analyse histologique montrera des grains d'hémosidérine et d'hémofushine, non réfringents (contrairement à l'argent), plus gros, présents même dans les cellules basales et rameuses de l'épiderme.

Le contexte bien particulier dans lequel apparaît la CIRRHOSE BRONZEE ne saurait abuser.

- La CHRYSOCYANOSE dans laquelle la coloration, indélébile, est plutôt violacée ou punctiforme.

Histologiquement les grains sont plus importants et plus irréguliers, les localisations différentes, au niveau des macrophages et des vaisseaux.

- L'HYDRARGYRIE, dépôt de mercure responsable d'une coloration très proche de l'Argyrie, est essentiellement d'origine iatrogène puisque ce métal fut utilisé, autrefois, en Syphiligraphie.

- L'ARSENIC, le BISMUTH peuvent être source de confusion.

- Les pigmentations par la MELANINE
  moins le hâle solaire, temporaire,
  que la maladie d'ADDISON.

- La pigmentation due aux ANTIPALUDEENS,
  aux agents thérapeutiques photosensibilisants (chlorpromazine),
  à l'amiodarone.

- Enfin, dans le cas très particulier d'Argyrie localisée, la coloration bleue des lunules des ongles peut faire discuter :

La maladie de WILSON (surcharge en cuivre), que l'atteinte de la cornée prédominant à la périphérie peut encore évoquer.

L'infection locale à pseudomonas.

Un traitement par quinacrine, hydrochloride, phénolphtaléine ou une application locale de mercure.

L'exposé du TRAITEMENT sera obligatoirement très bref car son efficacité est à peu près nulle.

De nombreux essais ont été tentés :

- Localement, moins la réaction d'extinction que l'application de pommades à l'iode et à l'hyposulfite de sodium;

- De façon générale, par les chélateurs :

  - pénicillamide (BEAUDONNAT-LACHAUD (140) mal supportée,
  - EDTA calcique
  - BAL (ROSENTHAL et ALLSWAIG (86)) qui fait courir un risque vital au malade.

Tous se sont soldés par des échecs.

"La coloration est définitive, et aucun traitement ne peut la modifier" conclut DEGOS. Nous ajouterons qu'une simple disgrâce, fut-elle aussi inesthétique que dans l'argyrisme, ne justifie pas l'emploi de drogues agressives; seule la suppression du toxique évite l'aggravation.

CONCLUSION

Il nous a été donné d'observer un nouveau cas d'Argyrisme dont les caractéristiques sont en parfait accord avec les données de la littérature :

- Origine iatrogène et intoxication au long cours;
- faciès évocateur tant par sa coloration que par la localisation du pigment (parties découvertes);
- réaction d'extinction positive;
- constatations histologiques et ultrastructurales habituelles :
    - dépôt strictement dermique, épargnant l'épiderme, constitué de grains noirâtres, nombreux, présentant une affinité pour les fibres élastiques, et présents dans les cellules en microscopie électronique;
- évolution habituelle enfin, marquée par la persistance de la coloration et l'absence de complication, après arrêt de l'intoxication; aucun essai thérapeutique ne fut tenté.

PHOTO N° 1

Mad ame L.... Gabrielle telle qu'elle se présenta à sa sixième hospitalisation.

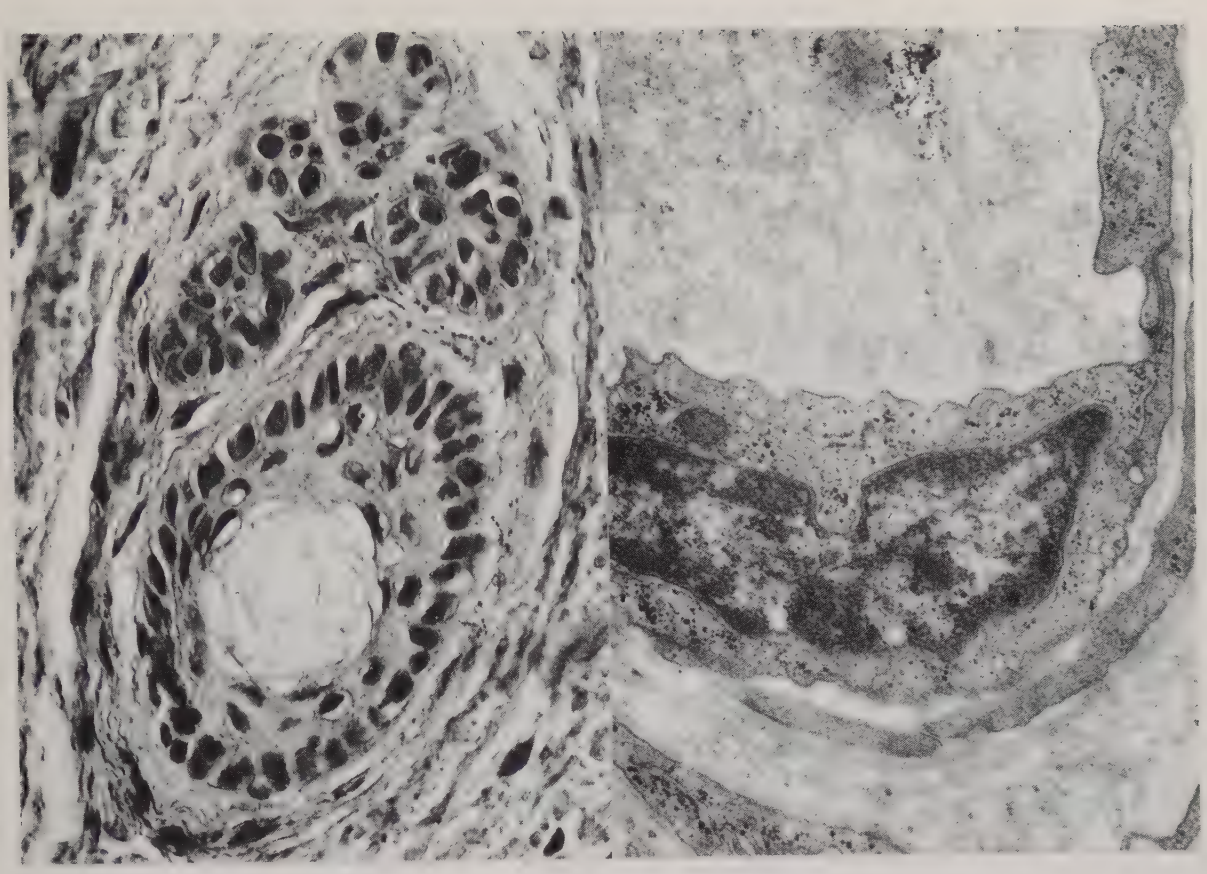

PHOTO N° 2 PHOTO N° 3

PHOTO N° 2 - Peloton sudoral dermique. Présence de nombreux grains d'argent noirs dans les lames basales périglandulaires (coloration MES. G x 300)

PHOTO N° 3 - Détail ultrastructural d'un vaisseau. On reconnaît dans le cytoplasme de la cellule endothéliale des groupes de grains arrondis ou ovalaires ainsi que dans un péricyte. (G x 12 000).

PAGE 1 : PRESENTATION DE CAS

PAGE 7 : HISTORIQUE

PAGE 8 : INTOXICATION AIGUE PAR L'ARGENT

PAGE 9 : INTOXICATIONS CHRONIQUES

PAGE 10 : ARGYRIE LOCALISEE

PAGE 11 : ARGYRIE GENERALISEE

PAGE 14 : DIAGNOSTIC TOXICOLOGIQUE

PAGE 17 : HISTOLOGIE

PAGE 21 : MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

PAGE 27 : PHYSIO PATHOLOGIE

PAGE 30 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

PAGE 33 : TRAITEMENT

PAGE 34 : CONCLUSION

PAGE 35 : ICONOGRAPHIE

PAGE 38 : BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE DE L'ARGYRIE

(Index Médicus)

-o-

1929

1 - STILLIANS

Intradermal treatment of argyria.

J.A.M.A. 92, p.20, Jv. 1929

1930

2 - NEUMAYER

Effects of silver preparations on deeper layers of skin and of mucous membran.

MUNCHER Med. WCHNESCHR. 77, p. 1853, 24 Oct. 30

3 - FRIEDMAN et ROTTH

Argyrosis carneae.

Am. J. opht. 13 : p. 1050 - Déc. 30.

4 - ARACRI

Histopathology of argyrosis of lacrimal sac. ; cases.

Boll. d'ocul. 9, p.451, June 30.

5 - JACKSON et BABCOCK

Pigmentation of face from intillation of argyrol in conjunctival sac.

S. Cl. North. Amer. 10 p.1287, Déc. 30.

6 - HOWARD

Allergy to argyrol in patient with chronic purulent otitis media.

LARYNG. 40, p.215, Mars 30.

7 - BRUCKNER & KAPOVA

Exogenous argyria of Descemet's Membrana and of elastic lamina of cornea; case.

Rev. gen. d'opht. 43, p.215, Ju.29.

8 - MONTGOMERY

Pigmentation of the skin in addison's disease

Arch. Derm. et Syph. 21, p.970, ju.30.

1931

9 - BECKER, RITCHE

Argyria following excessive use of silver arsphenamine.

J.A.M.A. 97, p.389, Avril 1931.

10 - SPIEGEL

Discoloration of skin and mucous membrans resembling argyria following use of bismuth and silver arsphenamine (in syphilis) 3 cases with microscopic examination, including spectrographic and chemical analysis of tissus.

Arch. derm. et syph. 23, p.266, Feb. 31.

11 - VILLARD

Ocular disturbance following prolonged use of argyrol.

Medecine 12, p.8, Jv. 31

1933

12 - AMBROGIO

Problem of argyria.

Arch. inter. de pharmacody. et thérap.

45, p. 167, 15 May 33

13 - WOODWARD

Argyria from use of colloidal silver iodide intranasally

Am. J. Dis. child. 45, p. 1046, May 33.

14 - LUNDY

Argyria associated with heretofore unreported colloidal silver preparation.

Illinois M.J. 63, p. 173, Féb. 33.

1932

15 - HONGO

Hemolyses by collargol.

J. Kumamoto M. Soc. 8, p. 19, 20 Mai 32?

16 - GERNEZ-HOUCKE-CUVELIER

Generalized argyria 7 cases.

Ann. de med. leg. 12, p. 251, Ap. 32.

17 - GERNEZ

Generalized argyria in case of pulmonary tuberculosis treated with collofdal silver.

Rev. de la tub. 13, p. 433, Apr. 32

18 - ROYSTER

Argyria : case in patient aged 5 1/2 years.

J. of Ped. 1 : p. 738, déc. 32.

19 - GERLACH

Argyrosis spectrographic demonstration of silver skin.

Dermat. Wchnsch 95, p. 1497, 15 Oct. 32.

20 - KNACK

Danger of internal use

Deutch. Med. Wchnsch. 58, p. 1672, Oct. 21, 32.

21 - DAVID

Generalized argyria of therapeutic origin.

Bruxelles med. 12, p. 1083, 24 Ju. 32.

1934

22 - SAARNI

Complications following administration of dispargin.

Duodecim. 50, p. 702, 1934.

23 - GAUL-STAUD

Clinical spectroscopy : study of biopsy material from patients who Rad received intra veinous injections of silver arsphenamine.

Arch. Derm. et Syp. 30, p. 433, Sept. 34.

24 - BLUMBERG-CAREY

Argyremia : detection of unsuspected and obscure argyria by spectrographie demonstration of high blood silver.

J. A. M. A. 103, p. 1521, nov. 34.

25 - VILLARD-DEJEAN

Argyrosis of conjonctiva biomicroscopic examination.

Arch. Soc. Sc. Med. et biol. de Montp. 15, p.297, Ju.34.

26 - RUSSO

Argyrosis of cornea : bromicroscopic study.

Ann.diottal ecl. ocul. 62, p.337, May 34.

27 - TAVANI

Argyrosis of mucosa of inferior turbinates following repeated instillations of protargol intra nasal fossae.

Boll. de mal. de 52, p.421, Aug.34.

28 - DAMEL

Argyrosis of tear sac after prolonged use of argyrol in chronic conjonctivitis case.

Rev. asoc. med. arg. 48 : p.729, Jul.34.

29 - RIMBAUD

Cyanoderma due to use of silver preparations case.

Arch. sc. med. et biol. de Montp.15 : p.429, Aug. 34.

30 - BERKLEY

Argyria from neosilvol 2 cases in children.

J.A.M.A. 102, p.202, 20 Janv. 34.

31 - MONSON

Argyria nasalis, case.

Arch. otolaryng. 19, p.582, May 34.

32 - GABRIE LIDES

Argyria of lacrymal sac cases.

Annal. d'ocul. 171, p.232, mai 34.

33 - REUTER

Argyros of skin due to therapeutic use of adsorgan.

Muncher med. Wchnschr. 8 1, p. 355, mars 34.

34 - RAMOND

Diagnostic study of melanocyanodermia due to daily intranasal administration; case.

Presse med. 41, p. 1917, nov. 33.

35 - LANGERON

Histologic and chemical modifications in course of argyria.

Compte-rend. soc. de biol. 114 : p. 132, 1933.

36 - CANNON

Value of silver arsphenamine in treatment of early syphilis conclusions based on study of 104 cases included 4 in with argyria developped.

J.A.M.A. 102 : p. 268, 27 Jv. 34.

37 - PATEK

J.A.M.A. 102, p. 878, 1934.

Argyria

1935

38 - GAUL-STAUD

Clinical spectro scopy 70 cases of generalized argyrosis following organic and colloidal silver medication including biospectrometrie analysis of 10 cases.

J.A.M.A. p. 1385, Ap. 35.

39 - SAARNI

Complications resulting from therapeutic use of dispargen.

Acta otolaryng. 21, p.360, 1934.

40 - CHANTRIOT

Rubeoliform erythema due to silver preparations 2 cases.

Bull.Soc. Fr. de derm; et syph.41 : p.1976, Dec.34.

41 - BARRADA

Argyrosis of conjonctiva.

Bull. ophta Soc. syp. 27, p.57, 1934

42 - CAYLA

Cutaneous argyria caused by prolonged use of silver salts.

Bull. Soc. de Ped. de PARIS 33, p.31, Jv. 35.

43 - GOUGEROT-BLUM

Generalized cutaneous impregnation with bismuth. Case resembling argyria.

Bull. Soc. Fr. de derm. et syph. 42, p.276, Feb. 35

44 - ZOON

Histology of argyria cutis.

Dermat. Ztschr. 70, p.125, nov. 34.

45 - GAUL-STAUD

Clinical spectroscopy quantitative distribution of silver in body or its physiopathologic retention as reciprocal of capillary system.

Arch. dermat. et syph. 32, p.775, Nov. 35.

46 - GAGER-MELLISON

Generalized (therapeutic) argyria case report with necropsy and notes on diagnosis and prevention.

Intern. clin. 4, p.118, dec. 35.

1936

47 - WOODWARD

Argyria from use of colloidal silver iodide intra nasally further observations.

Texas State J. Med. 32, p.492, nov.36.

48 - KUGELMEIER

Very severe argyria universalis following internal use of solution case.

Med. Klin 32, p.1073.

49 - ALVAREZ-CASCOS

Comparative study of argyrosis and chrysosis.

Ann. de derm. et syph.7 : p.751, Aug.36.

50 - RAAF-GRAY

Argyria becoming manifest in pregnancy.

J.A.M.A. 106, p.916, Mar.14 - 1936

51 - SHIMIZU

Argyria cutis universalis; success fully treated case.

Nogaya J.M. Sc. 9., p.175, dec.35.

52 - GELLHORN

Argyria uteri.

Am. J. Obst. et Gyn. 31, p.613, ap. 36.

53 - STILLIANS

The blue man.

Hygera 14, p.214.

1937

54 - ROSEN-SHELESNYAK

Induction of pseudo pregnancy in rat by silver nitrate on nasal mucosa.

Proc. soc. Exp. biol. Med. 36, p.832, Ju. 37

55 - CIOTOLA

Argyrosis of lacrimal organs cases.
Boll. d'ocul. 16, p.637, Ju. 37.

56 - CURSHMAN

Argyria following long continued administration of adsorgan.

Med. Klin. 33, p.1158, Aug. 37.

57 - RUSSO

Experimental argyrosis of cornea : histo chemical and histologic study.

1938

58 - LENARTOWICZ-JALOWY

Essais de production d'argyrie artificielle chez les animaux

Ann. Derm. et syph. 9, p.483, 1938.

59 - SOTGUI-GIORGIO

Argyrosis ; general study and report of case.

Groi.it. di derm. e sif 78, p.813, oct. 37

1939

60 - MAC DONALD

Argyria due to intra nasal medication.

Brit. M. J. 2 : 279, Aug. 39.

61 - RAMOND

Exaggerated browning of skin : argyria as cause - diagnostic study of case.

Presse Médicale 47, p. 1405, Oct. 39.

62 - FREYLER

Histologic findings in argyria of cornea - case

Wien. Klin Wchnochr. 52, p. 622, 30 June 39.

63 - A. MARQUES DOS SANTOS

Intraspinal injections of electragol in children.

Rev. Med. Brasil 2 : p. 119, Jv. 39.

64 - L. AMITRANO

Argyrosis due to therapy with silver preparations - cases

Rinasc. med. 15 p. 724 - 15 Nov. 38.

1940

65 - BRYANT

Argyria resulting from intra-nasal medication. Clinical and experimental study.

Arch. Otolaryng. 31, p. 127, Jv. 40 et Tr. Sect. Laryng. Otol. et Rhin. A. M. A. 1939, p. 149.

1941

66 - HILL-MONTGOMERY

Argyria with special reference to the cutaneous histo pathology.

Arch. Derm. Syph. 44, p.588, Oct. 41.

67 - KESSEL

Argyrosis of auricles with certain pratical observations of plastic operation of external car.

Hals-Nasen-u-Ohrenarzt (Teil 1) 31, p.250, dec. 40.

68 - LOEWENSTEIN

Argyrosis of conjonctiva, cornea.

Brit. J. Opht. 25 : p.360, Aug. 41.

69 - SAINTON

Cutaneous pigmentation (argyrosis) in patient with hepatic desease calcifiedec-chirococcis cyst. differential diagnosis of hemochromatoses.

1942

70 - LEVINE & SMITH

Argyria confused with heart desease.

New. Engld. J. Med. 226, p.682,Ap.23, 1942.

71 - LASH-SIMMEL

Local argyria of uterus and tube.

Am. J. Obst. & Gyn. 43, p.112, Jv. 1942.

72 - GORDON

Argyria in young femal due to overadministration - Case.

J.M. soc. New-Jersey 39, p.441, Aug. 42.

1943

73 - FITCH

Treatment of vulvo vaginitis with silver picrate suppositoires ; report of results in 57 cases.

Am. J;Dis. Child. 65 : p.728 - Fev. 43.

74 - CRIEP

Allergy to argyrol

J.A.M.A. 121, p.421, Feb.1943.

75 - HEIMANN

Toxicity of metallic silver.
Hyg. Bull. 22, p.81, Feb. 43.

1944

76 - UR BAN

Experimental study of pigmentation of skin.

Arch. f. exper. Path. u Pharmakol. 199, p.345, 1942.

1945

77 - TUCHMANN-DUPLESSIS

Permeability of skin and absorption of drugs ; penetration of collargol.

Montp. Med. 19-20, p.466, nov. 41.

78 - BISCHLER

Different forms of metallic impregnation of cornea in connection with case of occupational argyria.

Arch. D'opht. 4, p.114, 1941.

79 - PINTO PUPO

Fatal accident in treatment of Sydenham's chorea by balena method (intraspunal in of Electragol).

Art. neuropsiquiat Saõ-Paulo 2 : p.458, dec. 44

80 - BOTTIGLIERI

Intraspinal colloidal silver. Arg. assist. psicop. est Saõ-Paulo 8, p.381, déc. 43.

1946

81 - RAMOND

Various aspects of argyric pigmentation.
Bull. acad. de Med. pARIS 130, p.275, avril-mai 1946.

82 - WOLF

Collofdal salt tamponnades-use and abuse.

J.A.M.A. 130, p.273, Feb.46

1947

83 - GRONWAL

Argyrosis and concretion in lacrimal sac.

Acta ophtalm. 21, p. 247, 1944.

84 - ALCOTT-RIKER

Experimental argyrosis : treatment of rats receiving silver with B.A.A.

Science 105, p.67, jv.47

1948

85 - BARRIE-HARDIN

Argiro siderosis of lungs in silver finishers.

Brit. J. Ind. Med. 4, p.225, Oct. 47

86 - ROSENTHAL-ALLSWAIG

Failure of B.A.L. in treatment of argyria.

Arch. Derm. & Syph. 57, p.743, ap. 1948

87 - GAUL-UNDERWOOD

Effect of aging solution of silver nitrate on its cutaneous reaction.

J. Invest. derm. 11, p.7, Jul. 1948

88 - RIGOLLET

Etiologie de l'argyrie.
Thèse PARIS 1947

89 - FISHER-ZUCKERMAN

Argyria following prolonged nasal medication with argyrol.

J. of Michigan - Soc. p.1229, nov. 48

90 - ALCOTT

Experimental argyrosis-morphologic changes in experimental animal.

Am. J. Path. 24, p.813, Jul. 48

91 - BOERSMA-BAKER

Sites of deposition of silver in argyria with special reference to axillary glands.

Arch. Derm. & Syph. 57, p.1009, Ju.48

1949

92 - BALDINI

Experimental anemia due to collargol.

Haematologica 31, p.591, 1948.

93 - ROMUALDI CORTESI

Problem of generalized argyrosis

Arch. de Vecchr. per anat. pat. 10 : p.189, 1947

94 - KLECKNER

Use of B.A.L. in généralized argyria.

Caly Med. 7O, p.133, Feb.1949

95 - GERBASI-ROBINS

Excretion of silver in patient with argyrosis, ineffectiveness of B.A.L.

Am. J. Clin. path. 19 : p.668, Ju.1949

1950

96 - ROSEN

Argyrolentis.

Am. J. opht. 33, p.797, May 50.

97 - ALCOTT

Experimental argyrosis. Hypertrophy of left ventricule heart in rate ingesting silver salts.

Arch. Path. 49, p.133, Fev. 50

98 - LASTIN

Apparition de l'argyrie au cours du traitement des affections du tube digestif par des préparations à base d'argent.

Thèse Med. Paris 1950, n° 823.

1951

99 - NONNENMACKER

Argyrosis of lacrymal sac.

Klin Monastsbl. Augenh. 117, p. 556-558, 1950

100 - DUPERRAT

Etiology of argyria.

Ann. dermat. et syph. 78, p. 36-41, Fev. 1951

1952

101 - PETITI

Therapy of experimental macrocytic hyperchromic anemia due to saponin collargol by means of liver extract and vit B 12

Riv. clin. Ped. 49, p. 897, 1951

1953

102 - ALBAHARY

Maladies médicales d'ordre thérapeutique et accidentelle.

Ed. Masson.

103 - MARNER

Severe argyria after treatment of eyes with argyrol case.

Ugesk laeger 115, p. 1061, jul. 53

104 - PORTO-CORDEIRO

Pressure changes in pulmonary circulation produced by silver nitrate.

Cardiologia 21, p.420, 1952. Arch. mal. coeur 45, p.1065, déc. 62

105 - WILKES

Argyrosis of cornea and conjonctiva.

J. Tennessee MA.46, p.11, Jv. 1953

106 - BELL-COOKSEY

Amalgam tatto (localized argyria).

A.M.A. arch. Derm. & Syph.66, p.523, oct. 53.

107 - ROTHMAN S.

"Physiology and biochemistry of the skin"

The University of Chicago Press

1954

108 - SMITH-WATSON

2 cases of argyria

Glasgow M.J. 35 : 25 Jv. 1954

109 - BLATT

Generalized argyria.

New-York, J. Med. 54, p.1467, May 15

110 - GERLACH-SCHANTZ

Reaction of brain tissue to metallic silver.
Zentralbl Neurochir. 13, p.146, 1953.

111 - GETZ-DEMING

Argyrosis of bladder (aptoscopy)

J. Urol. 72, p.650, oct. 54.

112 - BARTLETT

Generalized argyrosis with lens involvement (from nose drops) unusual cas.

Am. J. Opht. 38, p.402, sept. 1954

113 - W. BUTTNER-WOLST

Corneal changes in workers of silver industry - occupational hygiene of eyes

Arch. Gewerbepath. u. gewerbe hyg. 13, p.374, 1954

1955

114 - LARSIN

Argyria of descemet membrane following instillation of 50% silver nitrate in eyes.

Uggesk laeger 117, p.1185, 8 Sept. 1955.

115 - LAROCCA

Argyrosis of anterior segment of eye.

Gior ital. oftal. 8, p.352, Ju.55.

1956

116 - HOLZNER

Universal argyrosis after local use of collargol in naso pharyngeol space.

Monabschr Ohrenh 90 : p. 148, Ju. 56.

117 - ENDERS-AMOENCH

Elimination of silver in experimental argyrosis.
Arch. exper. Path. u pharmabol. 229, p. 16, 1956.

1957

118 - BIEBER

Argyrie cut. 1 cas.

Bull. derm. et syph. 1957, p. 210

1958

119 - BOUCHE-MERIGUET

Un cas d'argyrie.

Annal. d'otolaryngol. Ju. 57

1960

120 - MONTANDON

Argyrosis of the respiratory passages.

Arch. Mal. Prof. 20, p. 419, Jt. 59

121 - LAMY

Argyrias of digestiv origin (3 cases).

Rev. Med. Nancy 85, p. 98, Feb. 60.

122 - SCOTT-BORRIE

Argyria of face

Proc. roy. Soc. Med. 53, p. 382, May 60.

123 - RONCHESE

Argyrosis and cyanosis. Melanosis and cyanosis.

A. M. A. Arch. Derm. 80, p. 277, sept. 59

124 - LEFEVRE J.

A propos de 2 cas d'argyrie généralisée

Thèse 1960 PARIS n° 281

1961

125 - LEDOUX

A propos of argyria

Arch. Belg. Derm. Syph. 16, p. 269, Oct. 60

126 - MENDEN

A contribution to cases of argyrosis.

Arch. Toxikol. 19, p. 15, 1961.

127 - SEYFERTH

Ocular argyria.

Rocky mountain Med. J. 58, p. 25, Ju. 61

1962

128 - JACQUET

A case of argyrosis

Rev. Med. Liège 16, p. 747, déc. 61

129 - MONFORT

Severe argyria.

Bull. soc. franc. derm. syph. 68, p. 179, Apr. 61

130 - BERT

Remarks a propos of therapic argyria of digestive origin.

Arch. Mal. Appar. Dig. 51, p. 476, Ap. 62

131 - J. INDRICHOVA

12 cases of occupational argyrosis

Proc. Lek 14, p.102, Mar. 62

132 - KUNZE

Contribution to general argyrosis

Derm. Wschr. 144, p.990, sept. 61

1963

133 - DARNAUD

Generalized argyria of therapeutic origin.

Arch. Mal. Appar. Dig. 52, p.398, Apr.63

134 - DARNAUD

Cinematographie rectoscopy in a case of therapeutic argyrism.

Rev. Med. int. Photocinema Telev.2, p.18, Fev.63.

135 - JENSEN

Argyrosis of conjonctiva.

Acta ophtal. 40, p.544, 1962.

136 - KAMALOVA

Argyria as a result of stomach ulcers with silver nitrate.

Kazan Med. Zh. 3 p.68, Ju. 63

137 - LABRAM

The disadvantages of various drugs in prolonged use. Desease due to laxatives, nose drops, chronic argyrism, amphetamines.

Conc. Med. 85, p.365, 19 Jv. 63.

1964

138 - BUCKLEY

Localized argyria.

Arch. Derm. Chicago 88, p.531, nov.63

139 - YANOFF

Argyrosis of the conjonctiva and lacrimal sac.

Arch. opht. Chicago 72, p.57, Jv.64

140 - BEAUDONNAT-LACHAUD

Considérations à propos d'une intoxication par l'argent.

Thèse Clermont-Ferrand 1964, n°11

141 - GALLE

Mise au point d'une méthode de microanalyse des tissus biologiques au moyen de la microsonde de Castaing.

Ref. Fr. d'et. clin. et biol. 2, vol.IX, p.203, 1964.

1965

142 - BUCKLEY W.R. AND ALL

Localized Argyria II chemical nature of the silver containing particles.

Arch. Derm (Chicago) 92 : 697-705 (Dec.65)

143 - GRAU W. AND ALL

Studies of the clinical picture of local argyrosis

Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk. 184 ; 347-57 (7 Juin 65)

144 - LAMY P. AND AL.

A propos of a further case of therapeutic Argyria.

Ann. Med. Nancy 4 : 611-6 (Juin-Juillet 65)

1966

145 - METHA A.C. AND ALL.

Argyria, électron microscopic study of a case.

Brit. J. Derm. 78, p.175-9 (Mars 66)

146 - Encyclopédie médico-chirurgicale

BROUET, SAINTON : intoxications.

147 - PROSE

An electron microscopic study of human generalized argyria.

Am. J. Of Path. N042, 1963, p.293

148 - VAN BREEMAN

Observations on the basement membrans in rat kidney

J. Biophysic & biochem. cyto 1956, vol.2, n°4, supplement

149 - DEMPSEY-WISLOCKI

The use of silver nitrate as a vital stain and its distribution in several mammalian tissues as studied with the electron microscopic.

J. Biophys. & Biochem. Cytol. 1955, vol.1, n°2, p.111

150 - KURTZ, FELDMAN

Experimental studies on the formation of the glomerular basement membrane.

J. of Ultrastruct. res. 1962, 6, p.19-27.

151 - COZETTE P.

De l'Argyrie. A propos de quelques cas observés à la clinique dermatologique.

Thèse BORDEAUX 1966 n°156.

152 - KONECNY' L AND ALL.

General agyrosis following esophagitis therapy.

(C2) CESK. OTOLARYNG 15 : 101-4 (Mars 1966)

153 - MARIE J. AND ALL

Argyria in a child following pharyngeals sprays of silver salts repeated for six years.

ANN. PED (PARIS) 13 : 2657-9 (22 nov. 66).

154 - PUTZKE H. P. AND AL.

Submicroscopic demonstration of argyrosis in liver punctates.

Z. GES. INN. MED. 21 : 146 - 9 (Mars 66)

1967

155 - BOWEN H. J.

The determination of antimony, cadnium, cerium, iridium and silver in biological materiel by radioactivation.

Analyst. 92 : 118-23 (Feb. 67)

156 - KUNZE P. AND ALL.

On pathology of argyria.

Med. Klin. 62 : 1990-2 (22 déc. 67)

157 - PUTZKE H. P.

Experimental argyrosis - (the fate of silver deposits in liver and pancreas).

Z. GES. INN. MED 22 : 48-51 (15 Janvier 67).

158 - THEISS B.

Can silver amalgam dental filling cause argyrosis ?

Z. Haut. Geschlechtskr 42 : 595-602 (Aout 67)

159 - ROYER J. ET COLL.

Ocular argyrosis.

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 74 : 826-7 (1967)

160 - GIFFIN R.B. Jr.

Eye damage in newborns from use of strong silver nitrate solution.

Calif. Med. 107 : 178-81 (Aout 67)

161 - FEYRTER F.

The argyrophilia of macrocytic neuroma of the minor duodenal papillar (Santorini).

Frank Furt. Z. Path. 77 : 160-7 (1967)

162 - MARTIN J. AND AL.

Argyrism in a child following repeated doses of pulverized silversalts for 2 years.

Arch. Franç. Ped. 26: 229 (Feb. 69).

1968

163 - WHELTON M.J. AND ALL

Azure lunules in Argyria. Corneal changes resembling Kayser - Fleisher rings.

Arch. Intern. Med (Chicago) 121 : 267-9 - Mars 68

164 - PETERSON W, C. Jr.

Argyria

Minn. Med. 51 : 533-4 (Avril 68)

165 - GUTMAN F.A. AND ALL

Argyrosis of the cornea without clinical conjunctival involvement.

Amer. J. Oph. 67 : 183 - 7 (Février 68)

166 - HODGSON G.A. AND AL.

Argyria.

Brit. J. Derm. 80 : 413-4 (Juin 68)

167 - SCHROPL F. AND AL.

Detection of heavy metals in the skin in argyrosis by means of neutron activing analysis.

Arch. Klin. Exp. Derm. 231 : 398-407 (9 Mai 68)

168 - COLOMB D. ET COLL.

Cutanean Argyria.

Lyon Med. 219 : 1854 (29 Dec. 68)

169 - SIEMUND J. AND AL.

Argyria.

Z. Haut. Geschlechtskr 43 : suppl. 71-4 (15 Mai 68)

170 - BERGMANN M. AND AL.

Silver deposits in the gastric mucosa an liver in universal argyrosis due to treatment with tragesme.

Deutsch. Gesundh. 23 : 269-31 (4 Avril 68)

171 - HIRANO J.

Case of conjunctival disease due to silver nitrate deposits.

Ophtalmology (TOKYO) 10 : 176-7 (Mars 68)

172 - FRANZ H.

Demonstration of small amonts of tissue-bound silver

Histochemie 12 : 227-9 (1968)

173 - LIAKHOVITSKII NS

Argyria of the urethra.

Urol. Nefrol. (Moskva) 33 : 59-61 (Sept. Oct. 68)

1969

174 - MERTZ M.

Determination of silver grain size in autoradiographes using incident and transmitted light.

Histochemie 17 : 128-37 (1969)

175 - FRANKL G. C.

Argyrophilic discontinuous layers in the human membrane of Descemet.

Graefe arch. Klin. Exp. Ophtal. 178 : 377-94 (1969)

1970

176 - CZITOBER H. AND AL.

Quantitative studies in generalized argyrosis using neutron activation analysis.

Virchow. Arch. (Path. Anat.) 350 : 44-51

177 - KOROL'CHUK V. P. AND AL.

Effect of antineoplasic agents on accumulation of collargol in cells of the reticuloendothelial system.

Farmakol. Toksikol 33 : 707-11

178 - HOLLEGEL K.

Argyrosis of the skin and mucous membranes in chemical industry

Z. Gesamte Hyg. 16 : 440-7 (1er Juin 70)

179 - KETTNER W. AND AL.

Clinical picture of argyria.

Dtsch. Gesumdheitsw 25 : 1746-7 (10 Sept. 70)

180 - BUNEAUX F. ET AL.

The detection and determination of silver in biological fluids.

Ann. Biol. Clin. (PARIS) 28 : 273-7

181 - FAIN A.E.

Case of argyria of the urethra.

Vest N. Dermatol. Venerol. 44 : 45-6 (nov. 70)

1971

182 - KIRCHOFF DA.

Localized argyria after a surgical endodontic procedure report of a case.

Oral. Surg. 32 : 613-7 (Oct. 71)

183 - BRETON J. AND ALL.

Argyria and argyrism. 2 unusual cases.

Value of electron microscopy and derived methods.

Med. Leg. Domm. Corpo. (PARIS) 4 : 245-8 (Juil. Sept. 71)

184 - KRYLOVA A.N.

Forensic - chemical detection of small amounts of silver in biological material

Sud. Med. Ekspert. 14 : 40-5 (Oct. Dec. 71)

185 - WALKER F.

Experimental argyria. A model for basement membranes studies.

BR. J. EXP. PATHOL. 52 : 589-93 (Dec. 71)

186 - FUCHS V. AND AL.

Induced silver concentration in experimental argyrosis. Electron microscopic fridings.

Exp. Pathol. (Jena) 5 : 163-73

187 - HAUT J. AND AL

A propos of a case of generalized argyria

Bull. Soc. Oph. Fr. 71 : 15-6 (Janv. 71)

188 - REINHARDT G. AND AL

Acute fatal poisonning with silver nitrate following and absorption attempt.

Arch. Kriminol. 148 : 69-78 (Sept-Oct 71)

1972

189 - WALKER F.

The deposition of silver in glomerular basement membrane

Vircho WS. Arch. (Zell. Pathol.) 11 : 90-6

190 - RICH L. L. AND AL.

Argyria presenting as cyanotic heart disease

AM J. CARDIOL. 30 : 290-2 (aout 72)

191 - CREASEY M. AND AL.

The distribution of ingested silver in the kidney of immature rats.

J. Anat. 111 : 342 (Feb. 72)

192 - GRABOWSKI BF AND AL.

Characterisation of silver deposits in tissu resulting from dermal application of a silver containing pharmaceutical.

J. Pharm. Sci. 61 : 1488-90, (Sept. 72)

193 - HONIGSMANN H. AND AL.

Ultrastructural localization of silver in argyrosis.

Arch. Dermatol. Forsch. 244 : 540-2

194 - SARASA J.L. AND AL.

Cutaneous argyria.

Rev. Clin. Esp. 127 : 877-82 (30 Novembre 72)

1973

195 - HONIGSMANN H. AND AL.

Argyrosis (histology and ultrastructure)

Hantarzt 24 : 24-30 (Janv. 73)

196 - ZECH P. AND AL.

Nephrotic syndrom with silver deposits in the glomerul basement membranes during argyria.

Nouv. Presses med. 2 : 261-4 (20 Janv. 73).

197 - DEMPSEY EW AND AL.

Analys of submicroscopic structures by their emitted X rays.

J. HISTOCHEM. Cytochem. 21 : 580-6 (Juin 73)

198 - GOEBEL HH. AND AL.

Ultrastructural observations on silver deposition in the choroïdplexus of the patient with argyria.

Acta. Neuropathol (Berlin) 26 : 247-51 (5 Nove. 73).

199 - BUCKLEY W.R. AND AL.

The skin as an excretory organ in argyria.

TRANS. St-JOHN'S Hosp. dermatl. soc. 59 : 39-44

200 - ALEXIEV AA. AND AL.

A chemical catalytic method for determination of silver in human saliva.

Arch. Oral. Biol. 18 : 1461 (7 Déc. 73)

201 - LEHNERT W.

Treatment of argyria with penicillanium D.

Dermatol. Mana Tsschr. 59 : 1100-4 (Déc. 73)

202 - - POPOVIC K.

Generalized argyria in the defferential diagnosis of internal diseases.

Med. Pregl. 26 : 441-4

1974

203 - HANNA C. AND AL.

Ultrastructural study of argyrosis of the cornea and conjunctiva

Arch. Oph. 92 : 18-22 (Juillet 74)

204 - OTT F. AND AL.

Case presentation

Dermatologica 148 (5) : 299-303

205 - DEGUCHI M. AND AL.

Improved method on the spectrophotometric determination of silver with thiothenoyltrifluoroacetone

J. Med. Chir. prat. 94 (8) 1025-7 (Aout 74)

206 - Encyclopédie médico-chirurgicale
FLAMMARION (mise à jour 1974)

207 - DUPREZ ET COLL.
Localisation hépatique d'argyrie généralisée - étude à la microsonde électrique.
Ann. Med. Nancy 9 : 967-70 (1970)

208 - GALLE
Mise au point d'une méthode de microanalyse des tissus biologiques au moyen de la microsonde de Castaing.
Rev. Fran. D'Etudes clin. et biol. 9 (2) : 203 (1964)

209 - LLOYD L.
Aragyria presenting as cyanotic heart disease.
The american journal of cardiologie.
3O : 290-292 (Aout 72)

210 - LEVINE S.A. et COLL.
Argyrior confused with heart disease
AM J. Pathol. 42 : 293-99 (1963)

VU

LE PRESIDENT

SIGNE : MIGNOT J.

VU

LE DOYEN

SIGNE : BETOURNE C.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT D'UNIVERSITE

SIGNE : FREZAL